

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002年5月16日 (16.05.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/38530 A1(51) 国際特許分類: C07C 69/44,  
69/708, 233/47, 237/22, 321/14, C07H 137/04, 15/04,  
A61K 47/12, 47/26, 9/127, B01J 13/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/09829

(22) 国際出願日: 2001年11月9日 (09.11.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2000-344458  
2000年11月10日 (10.11.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 科学技術  
振興事業団 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY  
CORPORATION) [JP/JP]; 〒332-0012 埼玉県川口市本  
町4丁目1番8号 Saitama (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 土田 英俊  
(TSUCHIDA, Eishun) [JP/JP]; 〒177-0053 東京都練  
馬区関町南2丁目10番10号 Tokyo (JP). 武岡 真司  
(TAKEOKA, Shinji) [JP/JP]; 〒158-0094 東京都世田谷区玉川3丁目40番16号 フォレスト玉川404号 Tokyo  
(JP). 宗慶太郎 (SOU, Keitaro) [JP/JP]; 〒171-0031 東  
京都豊島区目白3丁目13番18号 ウィング目白402号  
Tokyo (JP). 大川 春樹 (OHKAWA, Haruki) [JP/JP]; 〒  
178-0062 東京都練馬区大泉2丁目1番30号 Tokyo (JP).  
森かつら (MORI, Katsura) [JP/JP]; 〒225-0021 神奈川  
県横浜市青葉区すすき野2丁目3番4号301 Kanagawa  
(JP).(74) 代理人: 弁理士 西澤利夫 (NISHIZAWA, Toshio); 〒  
150-0042 東京都渋谷区宇田川町37-10 麻仁ビル6階  
Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): JP, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,  
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

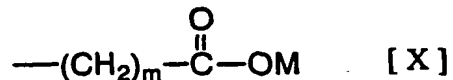
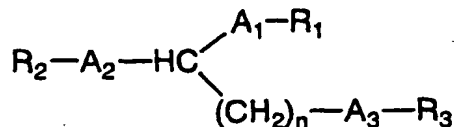
添付公開書類:

— 国際調査報告書

— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受  
領の際には再公開される。2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CARBOXYLIC ACID TYPE LIPID

(54) 発明の名称: カルボン酸型脂質

(57) Abstract: A carboxylic acid type lipid which is a negatively charged lipid capable of stably donating negative charges to the surface of endoplasmic reticula without producing any side effect. It is represented by the following general formula [1]: [1] wherein R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, and R<sub>3</sub> each is a substituent, and one of these is represented by the general formula [X] [X] (wherein M is hydrogen or a monovalent cation and m, indicating the length of the methylene chain, is an integer of 1 to 5) and the remainder each is a chain hydrocarbon group; A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, and A<sub>3</sub> are the same or different and each is a group selected among C(O)O, CONH, and NHCO; and n, indicating the length of the methylene chain, is an integer of 1 to 3.

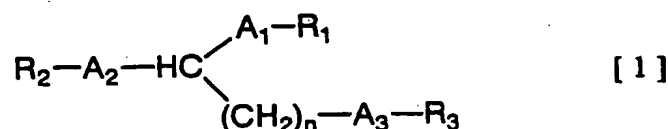
[続葉有]

WO 02/38530 A1

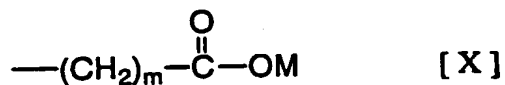


(57) 要約:

副作用なく、安定に、小胞体表面に負電荷を付与できる負電荷脂質として、次の一般式 [1]



〔ただし、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  および  $\text{R}_3$  は置換基であり、いずれか 1 つが次の一般式 [X]



〔ただし、 $\text{M}$  は水素原子または 1 価の陽イオン、 $m$  はメチレン鎖長を示す 1 ～ 5 の整数である〕で、残りがいずれも鎖状炭化水素基であり、 $\text{A}_1$ 、 $\text{A}_2$  および  $\text{A}_3$  は、それぞれ同一または別異に  $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{CONH}$ 、または  $\text{NHCO}$  のいずれかの基から選択され、 $n$  はメチレン鎖長を示す 1 ～ 3 の整数である〕で表されるカルボン酸型脂質を提供する。

## 明 細 書

### カルボン酸型脂質

#### 技術分野

この出願の発明は、小胞体の膜構成脂質として使用できるカルボン酸型脂質に関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は、小胞体等の分子集合体や分子集合膜の負電荷成分として使用でき、その構造や組成に応じて集合体の表面電荷密度や表面水和状態の調節、多重層小胞体の層数の制御、小胞体間の凝集抑制等を可能とする負電荷を有するカルボン酸型脂質に関するものである。

#### 背景技術

内水相に有用物質を封入させた小胞体やその分散液は、医薬品、化粧品、食品などの様々な分野において重要な技術である。小胞体の膜構成脂質としては、ジアシルホスファチジルグリセロール、ジアシルホスファチジリンイノシトール、ジアシルホスファチジルセリンなどの負電荷リン脂質をジアシルホスファチジルコリン、あるいはジアシルホスファチジルコリンとコレステロールの混合脂質に任意量混合させた混合脂質が広く用いられている。

しかし、現在、生体に投与できる小胞体制剤において、負電荷成分として導入されているジアシルホスファチジルグリセロール、ジアシルホスファチジリンイノシトール、ジアシルホスファチジルセリン、ジアシルホスファチジリエタノールアミンなどは生理活性を有するため、生体内での血小板の凝集を起こすことが報告されており、それにより、さらに血小板減少症や白血球類の機能障

害等の重大な副作用が発生することが明らかとなっている。

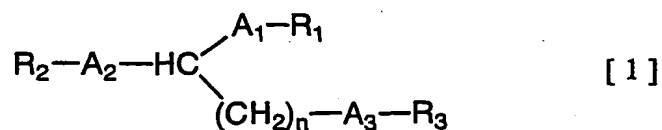
そこで、負電荷リン脂質を用いずに小胞体表面に簡易的に負電荷を導入するために、長鎖脂肪酸類が用いられているが、一本鎖脂肪酸は分子集合体中に安定に導入されず、一部が水相に抜け出したり、血中でリポタンパク質やアルブミンにより引き抜かれたりするという問題があった。

この出願の発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたものであり、従来技術の問題点を解決し、副作用なく、安定に、小胞体表面に負電荷を付与できる負電荷脂質を提供することを課題としている。

#### 発明の開示

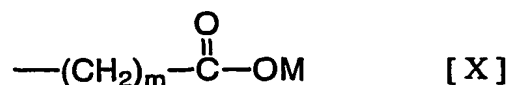
この出願の発明者らは上記の実情に鑑み、鋭意研究を行った結果、3個以上の官能性基を有する化合物をスペーサーとした、リン酸基を有さないカルボン酸型二本鎖脂質の合成に成功した。また、発明者らは、このカルボン酸型二本鎖脂質がリン脂質二分子膜中に安定に固定され、負電荷成分としてこれを導入した小胞体では血流中において血小板凝集が起こらないことを見出し、この出願の発明に到達したのである。

すなわち、この出願の発明は、上記の課題を解決するものとして、第1には、次の一般式〔1〕



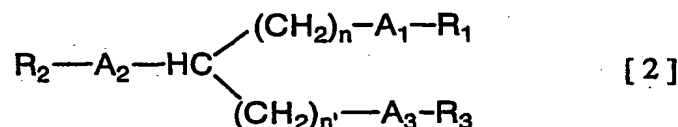
〔ただし、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ および $\text{R}_3$ は置換基であり、いずれか1つが

次の一般式 [X]

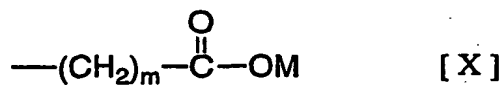


(ただし、Mは水素原子または1価の陽イオン、mはメチレン鎖長を示す1～5の整数である)で、残りがいずれも鎖状炭化水素基であり、 $A_1$ 、 $A_2$ および $A_3$ は、それぞれ同一または別異にC(O)O、CONH、またはNHCOのいずれかの基から選択され、nはメチレン鎖長を示す1～3の整数である]で表されるカルボン酸型脂質を提供する。

また、第2には、この出願の発明は、次の一般式 [2]

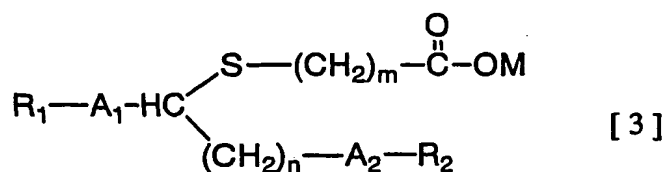


[ただし、 $R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ は置換基であり、いずれか1つが次の一般式 [X]



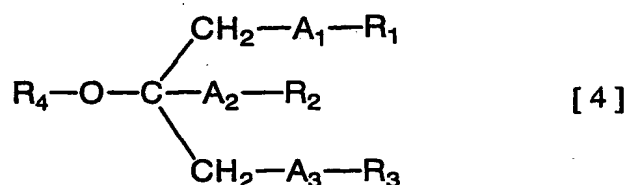
(ただし、Mは水素原子または1価の陽イオン、mはメチレン鎖長を表す1～5の整数である)で、残りはいずれも鎖状炭化水素基であり、 $A_1$ 、 $A_2$ および $A_3$ は、それぞれ同一または別異にOC(O)、またはOのいずれかの基から選択され、nおよびn'はメチレン鎖長を示す1～3の整数である]で表されるカルボン酸型脂質を提供する。

この出願の発明は、第3には、次の一般式 [3]

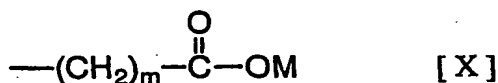


〔ただし、Mは水素原子または1価の陽イオン、mはメチレン鎖長を表す1～5の整数で、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>はいずれも鎖状炭化水素基であり、A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>は、それぞれ同一または別異にC(O)OまたはCONHのいずれかの基から選択され、nはメチレン鎖長を示す1～3の整数である〕で表されるカルボン酸型脂質を提供する。

さらに、第4には、この出願の発明は、次の一般式〔4〕

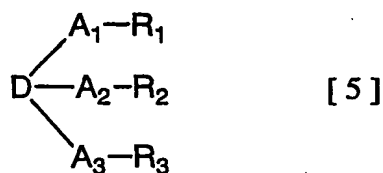


〔ただし、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は置換基であり、いずれか1つが次の一般式〔X〕

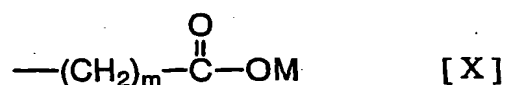


（ここで、Mは水素原子または1価の陽イオン、mはメチレン鎖長を表す1～5の整数である）で、残りはいずれも鎖状炭化水素基であり、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>およびA<sub>3</sub>は、それぞれ同一または別異にC(O)OまたはCONHのいずれかの基から選択され、R<sub>4</sub>は水素原子、メチル基あるいはアセチレン基から選択される〕で表されるカルボン酸型脂質を提供する。

この出願の発明は、第5には、次の一般式〔5〕

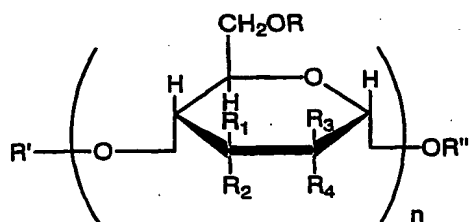


〔ただし、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  は置換基であり、いずれか 1 つが次の一般式 [X]

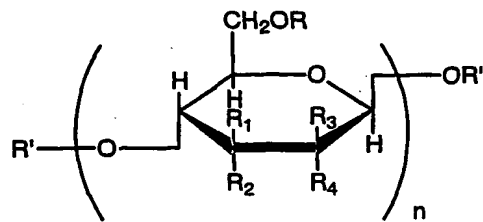


（ここで、 $M$  は水素原子または 1 価の陽イオン、 $m$  はメチレン鎖長を表す 1 ～ 5 の整数である）で、残りはいずれも鎖状炭化水素基であり、 $A_1$ 、 $A_2$  および  $A_3$  は、それぞれ同一または別異に  $\text{OC}$  ( $\text{O}$ )、 $\text{O}$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{CONH}$ 、または  $\text{NHCO}$  のいずれかの基から選択され、 $D$  は糖である〕で表されるカルボン酸型脂質を提供する。

さらに、第 6 には、この出願の発明は、次の一般式 [6a] または [6b]



[6a]



[6b]

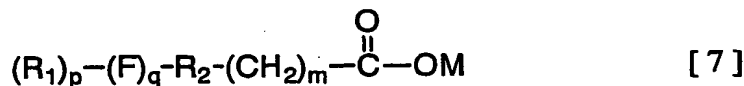
〔ただし、 $R_1$  および  $R_2$  のいずれか一方が水素原子で、もう一方は  $\text{OR}'''$  であり、 $R_3$  および  $R_4$  のいずれか一方が水素原子で、もう一方は  $\text{OR}''''$  であり、 $R$ 、 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 、 $R''''$  はいず

れも置換基であり、いずれか1つが次の一般式〔Y〕



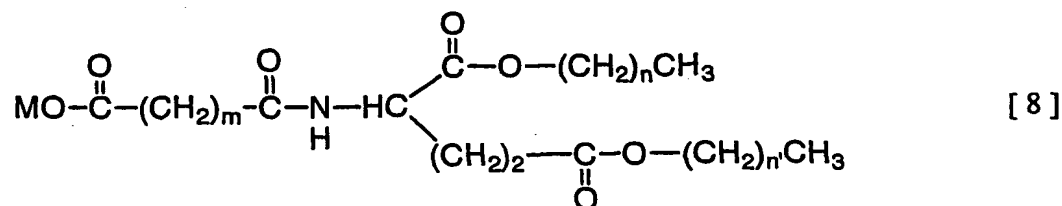
(ただし、Mは水素原子または1価の陽イオン、AはCH<sub>2</sub>またはCO、mはメチレン鎖長を示す1～5の整数である)で、残りのうち2つ以上がそれぞれ鎖状炭化水素基、残りはいずれも水素原子を示し、nは重合度を表す1～3の整数である〕で表されるカルボン酸型脂質を提供する。

さらにまた、第7には、この出願の発明は、次の一般式〔7〕



(ただし、R<sub>1</sub>は鎖状炭化水素基、Fはモノデンドロン構成単位、R<sub>2</sub>は結合基、Mは水素原子または1価の陽イオン、mはメチレン鎖長を示す1～5の整数で、pは2°で表される整数、qはデンドロン繰返し数を示す1～4の整数である)で表されるカルボン酸型脂質を、第8には、前記第7の発明において、モノデンドロン構成単位がアミノ酸であるカルボン酸型脂質をも提供する。

この出願の発明は、第9には、次の一般式〔8〕



(ただし、Mは水素原子または1価の陽イオン、mはメチレン鎖長を示す1～5の整数、nおよびn'はメチレン鎖長を示す1～3

～21の整数である)で表されるカルボン酸型脂質をも提供する。

#### 発明を実施するための最良の形態

この出願の発明は、前記一般式〔1〕～〔8〕で表されるカルボン酸型脂質を提供するものである。

前記一般式〔1〕のカルボン酸型脂質では、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ の結合部位は、三官能性アミノ酸であることが好ましい。具体的には、リシン、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、トレオニン、チロシン等が例示される。中でも、1つの反応性官能基と2つの等しい反応性官能基を有する三官能性アミノ酸（1つの末端アミノ基と2つの末端カルボキシル基を有するアスパラギン酸、グルタミン酸等、あるいは1つの末端カルボキシル基と2つの末端発アミノ基を有するリシン、グルタミン、アスパラギン等）が好ましく、特にグルタミン酸、アスパラギン酸が好ましい。また、ホモシステイン、グルタチオン等であってもよい。

この出願の発明の前記一般式〔2〕で表されるカルボン酸型脂質では、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ の結合部位は、グリセロールであることが好ましい。また、この出願の発明の前記一般式〔3〕で表されるカルボン酸型脂質では、 $R_1$ 、 $R_2$ の結合部位としては、特にマレイン酸が好ましい。前記一般式〔4〕で表されるカルボン酸型脂質では、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ の結合部位として、クエン酸が好ましく用いられる。

この出願の発明の前記一般式〔5〕で表されるカルボン酸型脂質においては、さらに、結合部位Dは糖類である。また、前記一般式〔6〕で表されるカルボン酸型脂質においても、 $R_1 \sim R_4$ の

結合部位は糖類である。これらの糖類は共有結合によって疎水性を導入できるものであれば、どのようなものであってもよく、種々の天然糖類および合成糖類から選択される。グルコース、フルクトース、キシロース、ガラクトース、マンノース、グルコサミン等の一種又は二種以上が $\alpha$ 結合または $\beta$ 結合した糖、より具体的には、マルトース、セロビオース、ラクトース、キシロビオース、イソマルトース、ゲンチオビオース、メリビオース、ポランテオビオース、メチノール、プリメベロース、ビシアノース、ニゲロース、ラミナリビオース、ツラノース、コージビオース、ソホロース、スクロース、トレハロース、キトビオース、ヒアロビオウロン酸、コンドロシン、セロビオウロン酸、マルトオリゴ糖、ラミナリオリゴ糖、セロオリゴ糖、イソマルトオリゴ糖、ゲンチオオリゴ糖、ニゲロオリゴ糖、ラクトオリゴ糖、メリオリゴ糖、イヌロオリゴ糖、また、でんぶん、プルラン、セルロース、ムコ多糖類（ヒアルロン酸、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸、デルマンタン硫酸、ケタラン硫酸、ヘパリンなど）、キチン、キトサン等の多糖類、さらには、多糖類の分解物や細胞、細菌由来の複合糖質などが例示される。これらの中でも単糖類が好ましい。

この出願の発明の前記一般式〔7〕で表されるカルボン酸型脂質では、結合部位（F）として、モノデンドロンが用いられる。このようなモノデンドロンとしては、分岐末端にアミノ基、カルボキシル基、水酸基を有し、コア部にアミノ基、カルボキシル基、水酸基などを有するもので、分岐世代数1～5程度までのものが好ましく用いられる。生体適合材料として用いる場合には、Fは、リシン、グルタミン酸などのアミノ酸であることが好ましいが、これらに限定されない。

この出願の発明においては、 $R_1 \sim R_4$ の置換基は、いずれかが前記のとおりに一般式〔X〕または〔Y〕で表されるものであればよく、残りは鎖状炭化水素基である。一般式〔X〕および〔Y〕において、Mは水素原子あるいは1価の陽イオンであればよく、1価の陽イオンとしては、 $Na^+$ 、 $K^+$ 、 $Li^+$ 、 $NH_4^+$ 、などが例示されるが、これに限定されない。

さらに、 $R_1 \sim R_4$ の置換基が鎖状炭化水素基の場合は、アミノ酸、グリセロール、マレイン酸、クエン酸、糖類、システイン類、モノデンドロンの官能性基に共有結合にて導入される疎水性基であればよいが、中でも炭素数が1～30の直鎖あるいは分岐鎖の鎖状炭化水素基が好ましい。また、これらはカルボキシル基、水酸基、アミノ基等の置換基を有していてもよい。このような鎖状炭化水素基に不飽和結合がある場合、その数は1～4個であることが好ましい。

上記のと通りの鎖状炭化水素基の原料としては、カプリル酸、ウンデカン酸、ラウリル酸、トリデカン酸、ミリスチン酸、ペンタデカン酸、パルミチン酸、マーガリン酸、ステアリン酸、ノナデカン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸、セロチン酸、モンタン酸、メリシン酸等のカルボキシル基を有する飽和直鎖脂肪酸、トウハク酸、リンデル酸、ツズ酸、フィセトレン酸、パルミトレイン酸、ペトロセリン酸、エルカ酸、オレイン酸、エライジン酸、バクセン酸、リノール酸、ネルボン酸、リノエライジン酸、リノレン酸、γ-リノレン酸、ビスホモγ-リノレン酸、アラキドン酸等の不飽和直鎖脂肪酸が例示される。これらはそれぞれ分岐鎖を含んでいてもよい。分岐脂肪酸としては、イソラウリル酸、イソミリスチン酸、イソパルミチン酸、イソステア

リン酸、イソアラキジン酸等のイソ酸、9-メチルウンデカン酸、10-メチルドデカン酸、11-メチルトリデカン酸、12-メチルテトラデカン酸、13-メチルペンタデカン酸、14-メチルヘキサデカン酸、15-メチルヘプタデカン酸、16-メチルオクタデカン酸等のアンテイソ酸が挙げられる。また、それらの酸無水物や酸クロライドであってもよい。

さらに、この出願の発明のカルボン酸脂質における鎖状炭化水素基の原料としては、水酸基を有する直鎖第一飽和アルコール、例えばデカノール、ラウリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、イコサノール、ドコサノール、テトラコサノール、ヘキサコサノール、オクタコサノール、ノナコサノール、ミリシルアルコール等が挙げられる。さらには、ドデセノール、フィセイテリルアルコール、ゾーマリルアルコール、オレイアルコール、ガドレイルアルコール、11-イコセノール、11-ドコセノール、13-ドコセノール、15-テトラコセノール、カタドニルアルコール、リノレニルアルコール等の直鎖不飽和アルコール、分岐第一飽和アルコール、分岐第一不飽和アルコール、第二飽和アルコールあるいは第二不飽和アルコール等が例示される。また、グリセリンの1, 3-位あるいは1, 2-位に前記第一飽和アルコールまたは第一不飽和アルコールが結合したジアルキルグリセロール等も例示される。

さらに、アミノ基を有する直鎖第一アミンとしては、ドデシルアミン、トリデシルアミン、テトラデシルアミン、ペンタデシルアミン、ヘキサデシルアミン、ヘプタデシルアミン、オクタデシルアミン、ドコシルアミン、オレイルアミン等が挙げられ、それぞれ分岐鎖も有していてもよい。

この出願の発明のカルボン酸型脂質では、親水性基としては、適当な長さのメチレン基やオキシエチレン基等のスペーサーを介し、または介さずに、カルボキシル基をアミノ酸、グリセロール、マレイン酸、糖類、システイン類、モノデンドロンの官能性基に共有結合にて導入できるものであればよい。メチレン基やオキシメチレン基等の鎖長は、0～1000程度が考慮されるが、1～5とすることが特に好ましい。このような親水性基としては、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸やその無水物、グリコール酸、3-ヒドロキシプロピオン酸、4-ヒドロキシ酪酸、5-ヒドロキシ吉草酸、6-ヒドロキシカプロン酸、ブromo酢酸、3-ブromoプロピオン酸、4-ブromo酪酸、5-ブromo吉草酸、6-ブromoカプロン酸、(両末端をカルボキシル化したエチレングリコールのオリゴマー、片末端をカルボキシル化したエチレングリコールのオリゴマー等)が好ましく例示される。

この出願の発明のカルボン酸型脂質に用いられる疎水性基の結合部位 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_3$ はそれぞれ独立に、エステル、エーテル、アミド、イミドなどが挙げられるが、これらに限定されない。 $A_1$ 、 $A_2$ 、および $A_3$ は同一であっても異なってもよい。

以下、添付した図面に沿って実施例を示し、この発明の実施の形態についてさらに詳しく説明する。もちろん、この発明は以下の例に限定されるものではなく、細部については様々な態様が可能であることは言うまでもない。

## 実施例

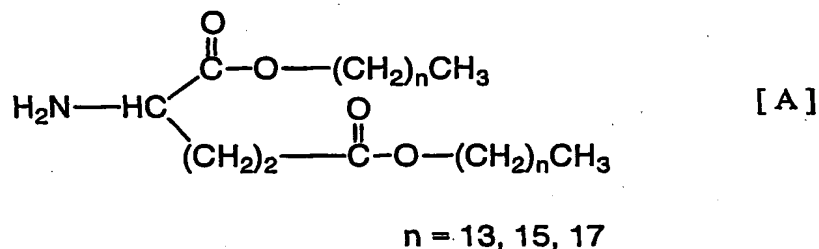
### <実施例 1> 第1の発明

グルタミン酸(2.96 g, 20 mmol)、p-トルエンスルホン酸(4.56

g、24 mmol) およびヘキサデシルアルコール (10.65 g、44 mmol) をベンゼン (150 mL) に溶解させ、脱水しながら、100℃で14時間還流させた。

溶媒を減圧除去後、クロロホルムに再溶解して、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で3回、水で3回洗浄した。

クロロホルム層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過後、溶媒を減圧除去した。60℃でメタノール (400 mL) に溶解させ、4℃で再結晶した後、濾過し、乾燥してグルタミン酸誘導体 [A] を白色固体として得た (9.5 g、収率 80%)。また、同様の方法でテトラデシルアルコール、あるいはオクタデシルアルコールをグルタミン酸に結合させた化合物 [A] を合成した。



分析結果を表1に示した。

表1

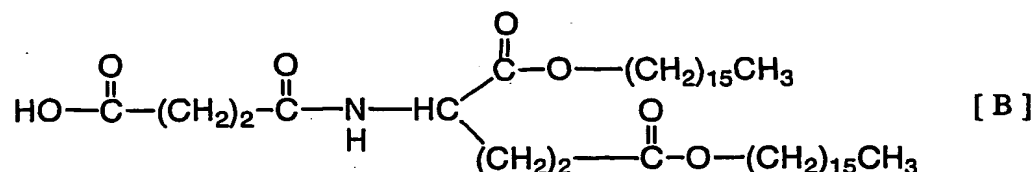
薄層クロマトグラフィー (シリカゲルプレート、クロロホルム/メタノール (4/1) (容量/容量) : R<sub>f</sub> : 0.79 (モノスポット)。

赤外吸収スペクトル (cm<sup>-1</sup>) : 3385 [ $\nu_{\text{N-H}}$  (NH<sub>2</sub>)] ; 1738 [ $\nu_{\text{C=O}}$  (ester)]。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz,  $\delta$  (ppm)) : 0.88 (t, 6H, -CH<sub>3</sub>) ; 1.26 (s, 52H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) ; 1.62 (m, 4H, -CO-O-C-CH<sub>2</sub>) ; 1.85, 2.08 (m, 2H, glu  $\beta$ -CH<sub>2</sub>) ; 2.46 (m, 2H, glu  $\gamma$ -CH<sub>2</sub>) ; 3.46 (m, 1H, glu  $\alpha$ -CH) ; 4.08, 4.12 (tt, 4H, -CO-O-CH<sub>2</sub>-)。

得られた化合物 [A] (1.49g、2.5mmol) をクロロホルムとテトラヒドロフランの混合溶液 (混合比 1 : 1 (容量/容量)) に溶解

させ、無水コハク酸 (0.38g、3.8mmol) を加えて 5 時間攪拌した。溶媒を減圧除去した後、エタノールとアセトンの混合溶媒 (混合比 1:5 (容量/容量)) から 4°C で再結晶し、濾過し、乾燥してグルタミン酸骨格を有する負電荷脂質 [B] を白色固体として得た (1.5g、収率 86%)。



分析結果を表 2 に示した。

表 2

薄層クロマトグラフィー (シリカゲルプレート、クロロホルム/メタノール (4/1) (容量/容量)) : R<sub>f</sub> : 0.65 (モノスポット)。

赤外吸収スペクトル (cm<sup>-1</sup>) : 3314 [ $\nu_{\text{N-H}}$  (amide)] ; 1734 [ $\nu_{\text{C=O}}$  (ester)]。

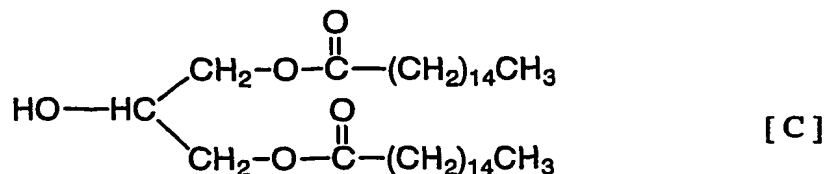
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz,  $\delta$  (ppm)) : 0.88 (t, 6H, -CH<sub>3</sub>) ; 1.26 (s, 52H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) ; 1.63 (m, 4H, -CO-O-C-CH<sub>2</sub>-) ; 2.04, 2.21 (m, 2H, glu  $\beta$ -CH<sub>2</sub>) ; 2.40 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CO-NH-) ; 2.58 (m, 2H, glu  $\gamma$ -CH<sub>2</sub>) ; 2.72 (m, -CH<sub>2</sub>-C-CO-NH-) ; 4.06, 4.14 (tt, 4H, -CO-O-CH<sub>2</sub>-) ; 4.60 (m, 1H, glu  $\alpha$ -CH) ; 6.55 (m, 1H, -CO-NH-)。

MS (FAB) C<sub>37</sub>H<sub>73</sub>O<sub>4</sub>N についての計算値 : 696.0 ; 実測値 : 696.5 (M<sup>+</sup>H)<sup>+</sup>。

## <実施例 2> 第 2 の発明

グリセロール (1.50g、16.2mmol) とパルミチン酸クロライド (8.96g、32.6mmol) を乾燥クロロホルムに溶解させ、ジメチルアミノピリジン (3.98g、32.6mmol) 存在下室温で 6 時間攪拌した。反応溶液を食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄し、クロロホルム層を回収、減圧濃縮後、ヘキサンから再結晶した。結晶を濾取し、クロロホルムに溶解させ、シリカゲルカラム (5×15cm) にて濾過して 1, 3 - 位にパルミトイル基

を有するグリセロール誘導体 [C] を得た (5.56g、収率 60%)。



分析結果を表 3 に示した。

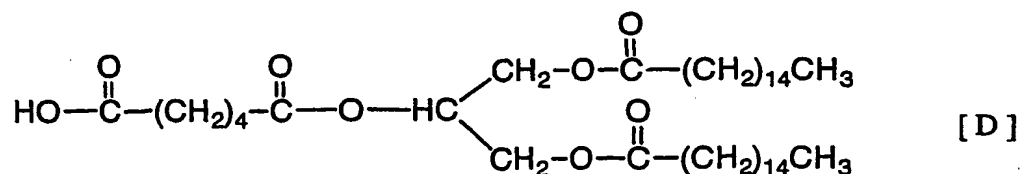
表 3

薄層クロマトグラフィー (シリカゲルプレート、クロロホルム : Rf : 0.40 (モノスポット))。

赤外吸収スペクトル ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3420 [ $\nu_{\text{O-H}}$  (水酸基)] ; 1748 [ $\nu_{\text{C=O}}$  (ester)]。

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz,  $\delta$  (ppm)) : 0.88 (t, 6H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 1.26 (s, 56H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) ; 1.63 (t, 4H,  $-\text{CO-O-C-CH}_2$ ) ; 3.1 (m, 1H, glycerol-CH) ; 3.40 (m, 4H,  $-\text{glycerol CH}_2$ )。

このグリセロール誘導体 [C] (4g、7.03mmol)、無水アジピン酸 (1.03 g、7.04mmol) を乾燥 THF に溶解させ触媒量の DMAP (42mg、0.35mmol) 存在下 5 時間沸点還流する。溶媒を減圧除去後ジクロロメタンに溶解させ不溶物を濾過し再び溶媒を減圧除去する。クロロホルムに溶解させ、シリカゲルカラムを通し、未反応の化合物 [C] を溶出させる。溶出の終了を確認次第溶媒を酢酸エチルに置換し、1, 3-位にパルミトイル鎖、2-位にカルボン酸を有する化合物 [D] を収率 80% で得た。



グリセロール誘導体 [D] の分析結果を表 4 に示した。

表 4

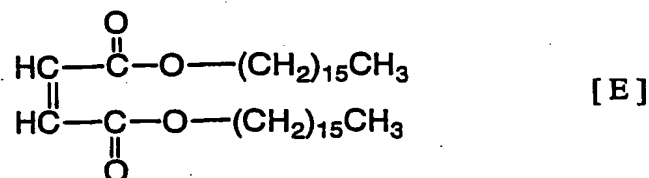
薄層クロマトグラフィー（シリカゲルプレート、クロロホルム：Rf：0.05（モノスポット））。

赤外吸収スペクトル ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3321-2690 [ $\nu_{\text{O-H}}$  (carbonic acid)] ; 1748 [ $\nu_{\text{C=O}}$  (ester)] ; 1695 [ $\nu_{\text{C=O}}$  (carbonic acid)]。

$^1\text{H}$ -NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz,  $\delta$  (ppm)) : 0.88 (t, 6H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 1.26 (s, 56H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) ; 1.63 (t, 4H,  $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_2$ ) ; 2.66 (m, 8H,  $-\text{CH}_2$  adipic acid) ; 3.33 (m, 1H, glycerol  $-\text{CH}$ ) ; 3.40 (m, 4H,  $-\text{glycerol CH}_2$ )。

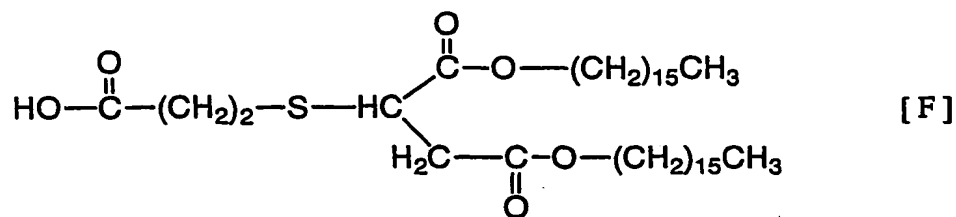
### <実施例 3> 第 3 の発明

マレイン酸 (2.32 g、20 mmol)、p-トルエンスルホン酸 (4.56 g、24 mmol) およびヘキサデシルアルコール (10.65 g、44 mmol) を溶媒ベンゼン (150 mL) に溶解させ、生成水を除去しながら、 $100^\circ\text{C}$  で 6 時間還流させた。反応溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で 3 回、水で 3 回洗浄した。溶媒を減圧除去した後、メタノール (400 mL) から  $4^\circ\text{C}$  で再結晶し、濾過し、乾燥してカルボキシル基にアルキル基をエステル結合させたマレイン酸誘導体 [E] を白色固体として得た (8.46 g、収率 75 %)。赤外吸収スペクトルによるエステル結合由来の  $\text{C}=\text{O}$  伸縮振動 ( $1740\text{ cm}^{-1}$ ) の出現から目的物の生成を確認した。



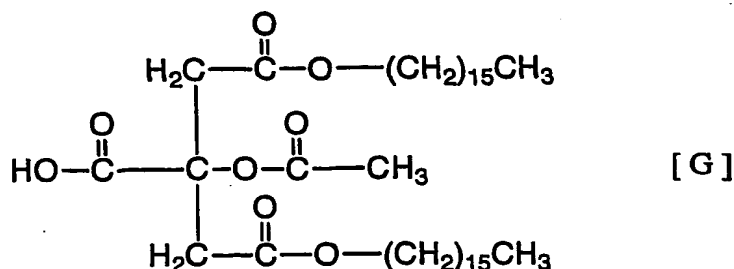
得られたマレイン酸誘導体 [E] (5.65 g、10 mmol) と 3-メルカプトプロピオン酸 (1.27 g、12 mmol) を  $25^\circ\text{C}$  で 24 時間攪拌した。メタノール (200 mL) から  $4^\circ\text{C}$  で再結晶し、濾過し、乾

燥してマレイン酸骨格を有するカルボン酸二本鎖脂質 [F] を白色固体として得た (4.68 g、収率 70 %)。



#### <実施例 4> 第 4 の発明

クエン酸 (2.00g、10.5mmol) を無水酢酸 10mL に溶解させ 1/20 当量の DMAP 存在下室温で 4 時間攪拌した。無水酢酸を減圧除去して水酸基がアセチル基で保護されたクエン酸誘導体を得た。痕跡量の酢酸臭はベンゼンからの凍結乾燥により消失する。IR スペクトルによって、 $1738\text{cm}^{-1}$  [ $\nu_{\text{C=O}}$  (エステル)] にエステル結合由来のピークを確認した。得られた水酸基保護クエン酸をベンゼン 100mL に溶解、分散させ、p-トルエンスルホン酸 (198mg、1.05mmol)、及びヘキサデシルアルコール (2.54g、20.8mmol) を加えた。Dean-Stark 装置を用いて脱水しながら沸点還流により 12 時間反応させた。TLC にて原料アルコールの消失を確認した後、溶媒を減圧除去した。残渣をクロロホルムに溶解させ、1 M クエン酸水溶液で 2 回、飽和食塩水で 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、クロロホルムを減圧除去する。残渣を熱メタノールに溶解させ再結晶させて 1, 3-位にパルミトイル鎖、2-位にカルボン酸、及びアセチル基を有する化合物 [G] を得た。(5.26g、74%)



クエン酸誘導体 [G] の分析結果を表 5 に示した。

表 5

薄層クロマトグラフィー (シリカゲルプレート、クロロホルム : Rf : 0.05 (モノスポット))。

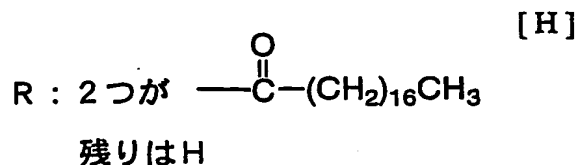
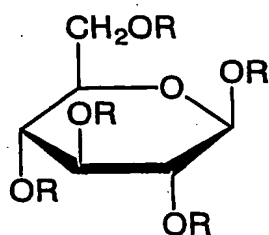
赤外吸収スペクトル ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3321-2690 [ $\nu_{\text{O-H}}$  (carbonic acid)] ; 1748 [ $\nu_{\text{C=O}}$  (ester)] ; 1695 [ $\nu_{\text{C=O}}$  (carbonic acid)]。

MS (FAB)  $\text{C}_{40}\text{H}_{74}\text{O}_8$  計算値 : 683.0 ; 実測値 : 682.5 ( $\text{M}^+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

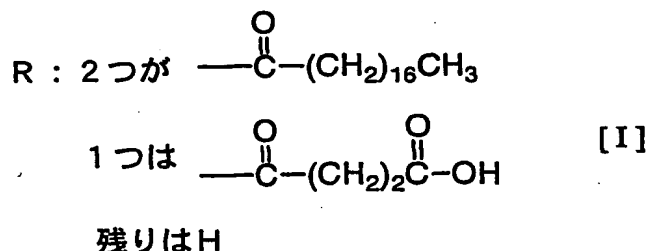
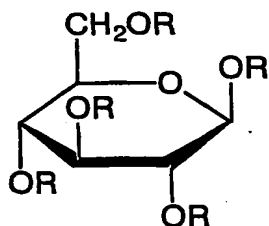
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz,  $\delta$  (ppm)) : 0.92 (t, 6H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 1.26 (s, 56H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) ; 1.63 (t, 4H,  $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_2$ ) ; 1.99 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ) ; 2.80 (m, 4H, citric acid  $-\text{CH}_2$ ) ; 3.97 (t, 4H,  $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2$ )。

#### <実施例 5> 第 6 の発明

グルコース (0.9 g、5.0 mmol) を脱水 N, N'-ジメチルホルムアミド (20 mL) とピリジン (2 mL) に溶解させ、ステアリン酸クロライド (3.64 g、12.0 mmol) を滴下した。80 °C に温度を保ちながら 3 時間攪拌した後、反応溶液にメタノール (50 mL) を添加した。沈殿物を濾過回収し、水洗し、乾燥して水酸基にアルキル基をエステル結合させた糖誘導体 [H] を白色固体として得た (2.67 g、収率 75 %)。赤外吸収スペクトルによるエステル結合由来の  $\text{C=O}$  伸縮振動 ( $1740 \text{ cm}^{-1}$ ) の出現から目的物の生成を確認した。核磁気共鳴スペクトルより、グルコース当りのアルキル基の結合数は 2.1 と算出された。



得られた糖誘導体[H] (2.14 g、3.0 mmol)と無水コハク酸(0.36 g、3.6 mmol)を脱水N, N'-ジメチルホルムアミド(20 mL)に溶解させ25℃で6時間攪拌した。溶媒を減圧除去した後、メタノール(200 mL)から4℃で再結晶し、濾過し、乾燥して糖骨格を有するカルボン酸二本鎖脂質[I]を白色固体として得た(1.59 g、収率70%)。核磁気共鳴スペクトルより、グルコース当りのコハク酸結合数は1.0と算出された。



#### <実施例6> 第7の発明

L-グルタミン酸(1.47g、10mmol)と無水 t-ブトキシカルボニル(2.62g、12mmol)をジオキサン(20ml)、水(10ml)、1 N-NaOH(10ml)の混合溶媒に溶解し25℃で6時間攪拌した。減圧下10mlまで濃縮し、5%硫酸水素カリウム水溶液をpH2.4になるまで加え、その後酢酸エチルで3回、水で3回洗浄した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで脱水後、溶媒を減圧除去した。ヘキサンから4℃で再結晶し、濾過し、乾燥してアミノ基を t-ブトキシカルボニル基(Boc基)保護したモノデンドロン誘導体を白色固

体 (1.85g、収量 75%) として得た。

モノデンドロン誘導体の分析結果を表 6 に示した。

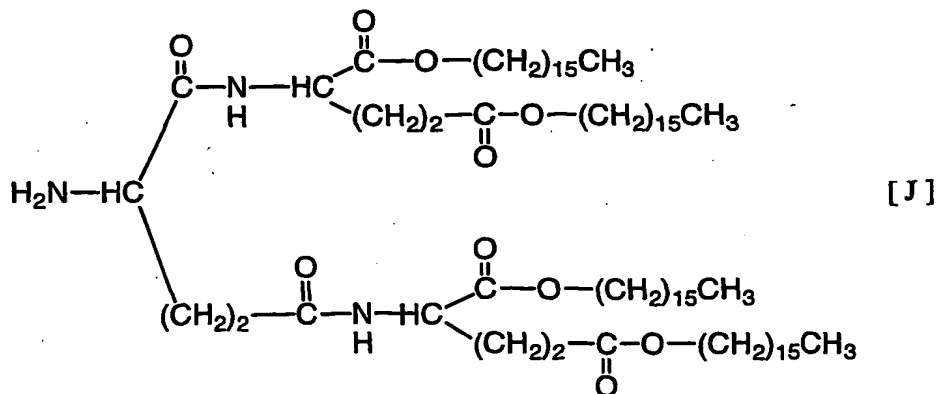
表 6

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz,  $\delta$  (ppm)) : 1.40 (s, 9H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 2.05 (m, 2H, glu  $\beta$ - $\text{CH}_2$ ) ; 2.23 (m, 2H, glu  $\gamma$ - $\text{CH}_2$ ) ; 4.46 (m, 1H, glu  $\alpha$ -CH)。

モノデンドロン誘導体 (0.49g、2mmol) と DCC (0.82g、4mmol) をクロロホルムに溶解し、4℃で 1 時間攪拌した後、化合物 [A] (2.98g、5mmol) とトリエチルアミン (0.20g、2mmol) を溶解したクロロホルム溶液に滴下した。反応混合溶液を 25℃で 6 時間攪拌した後、グラスフィルター (G4) で濾過し、濾液を減圧濃縮してメタノールで再沈殿精製した。沈殿物を濾過回収した後、シリカゲルカラム (溶媒: クロロホルム/メタノール=6/1 (容量/容量)) で精製してモノデンドロン誘導体 (1.40g、収量 50%) を得た。

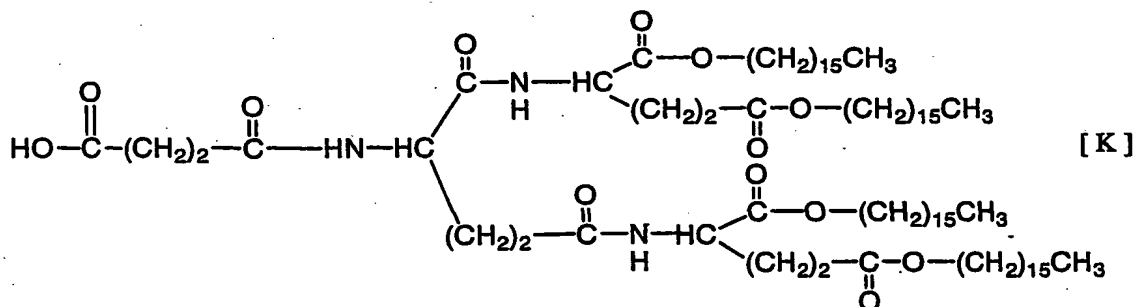
IR によるアミド結合由来のピーク ( $1638\text{cm}^{-1}$ ) の出現から目的物の生成を確認した。

モノデンドロン誘導体 (1.40g、1mmol) をトリフルオロ酢酸 (TFA) に溶解し、1 時間攪拌して保護基を除去した。反応溶液をメタノールから 4℃で再結晶し、濾過し、乾燥させてモノデンドロン誘導体 [J] (1.17g、収量 90%) を得た。



$^1\text{H}$ -NMR による Boc 基のメチルプロトンのピーク ( $\delta=1.44$ ) の消失から目的物の生成を確認した。

モノデンドロン誘導体 [J] (1.17g、0.9mmol) をクロロホルムとテトラヒドロフランの混合溶液 (混合比 1:1 (容量/容量)) に溶解させ、無水コハク酸 (130g、1.35mmol) を加えて 5 時間攪拌した。溶媒を減圧除去した後、残分をエタノールとアセトンの混合溶液 (混合比 1:5 (容量/容量)) から  $4^\circ\text{C}$  で再結晶し、濾過し、乾燥してモノデンドロン骨格を有するカルボン酸 4 本鎖脂質 [K] を白色固体として得た (0.95g、収率 75%)。



#### 産業上の利用可能性

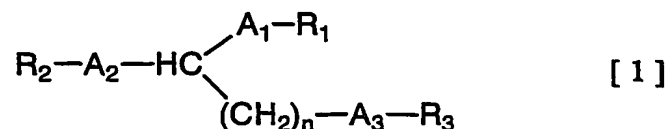
以上述べたように、この出願の発明により、非リン脂質型カルボン酸脂質が提供される。これは、一般に小胞体の膜構成脂質として使用されているリン脂質型のジアシルホスファチジルグリセロール (PG)、ジアシルホスファチジルイノシトール (PI)、ジアシルホスファチジルセリン (PS)、ジアシルホスファチジルエタノールアミン (PE) と同様に、リン脂質小胞体の表面電荷密度や表面極性の調節、小胞体の凝集融合の防止に効果を示すだけでなく、生体適合性に優れ、安定な小胞体制剤の成分として利用できる。このカルボン酸型脂質は、また、生体内、特に血中に

投与した場合、血漿蛋白質、血球成分などとの相互作用を調節できる。

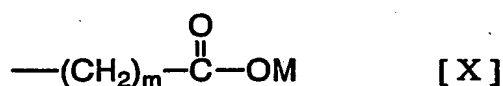
さらに、この出願の発明により、簡便に合成できるカルボン酸型脂質が提供され、疎水部の構造を変化させることが容易であるため、医薬品、食品、化粧品、染料等の乳化剤、安定剤、分散剤、可溶化剤、混和剤、湿潤剤、浸透剤、粘度調整剤などの様々な用途に抵当な負電荷両親媒性分子として適用できる。特に、ヘモグロビンを含有させた小胞体の負電荷脂質として使用されれば、人工酸素運搬体として利用できる。

## 請求の範囲

## 1. 次の一般式 [1]

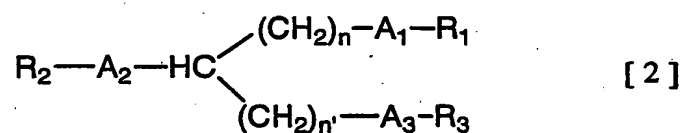


〔ただし、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ および $\text{R}_3$ は置換基であり、いずれか1つが次の一般式 [X]

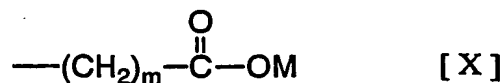


〔ただし、Mは水素原子または1価の陽イオン、mはメチレン鎖長を示す1～5の整数である〕で、残りがいずれも鎖状炭化水素基であり、 $\text{A}_1$ 、 $\text{A}_2$ および $\text{A}_3$ は、それぞれ同一または別異に $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{CONH}$ 、または $\text{NHCO}$ のいずれかの基から選択され、nはメチレン鎖長を示す1～3の整数である〕で表されるカルボン酸型脂質。

## 2. 次の一般式 [2]



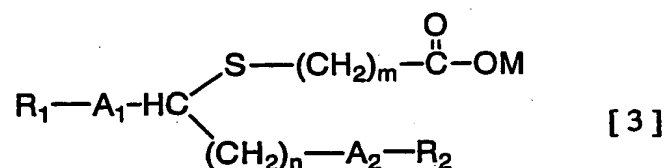
〔ただし、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ および $\text{R}_3$ は置換基であり、いずれか1つが次の一般式 [X]



〔ただし、Mは水素原子または1価の陽イオン、mはメチレン

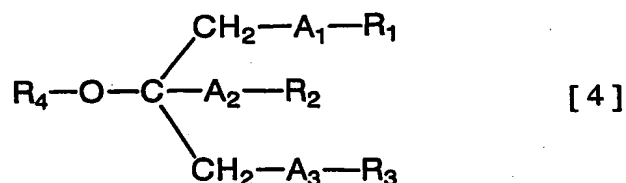
鎖長を表す 1 ~ 5 の整数である) で、残りはいずれも鎖状炭化水素基であり、 $A_1$ 、 $A_2$  および  $A_3$  は、それぞれ同一または別異に  $OC(O)$ 、または  $O$  のいずれかの基から選択され、 $n$  および  $n'$  はメチレン鎖長を示す 1 ~ 3 の整数である) で表されるカルボン酸型脂質。

### 3. 次の一般式 [3]

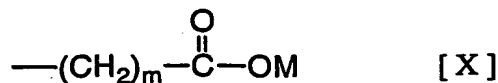


〔ただし、Mは水素原子または1価の陽イオン、mはメチレン鎖長を表す1～5の整数で、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>はいずれも鎖状炭化水素基であり、A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>は、それぞれ同一または別異にC(O)OまたはCONHのいずれかの基から選択され、nはメチレン鎖長を示す1～3の整数である〕で表されるカルボン酸型脂質。

#### 4. 次の一般式 [4]



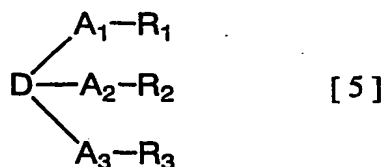
〔ただし、 $R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ は置換基であり、いずれか1つが次の一般式〔X〕



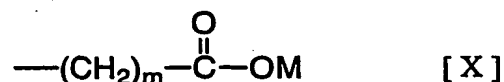
(ここで、Mは水素原子または1価の陽イオン、mはメチレン

鎖長を表す 1 ～ 5 の整数である) で、残りはいずれも鎖状炭化水素基であり、 $A_1$ 、 $A_2$  および  $A_3$  は、それぞれ同一または別異に  $C(O)O$  または  $CONH$  のいずれかの基から選択され、 $R_4$  は水素原子、メチル基あるいはアセチレン基から選択される] で表されるカルボン酸型脂質。

5. 次の一般式 [5]

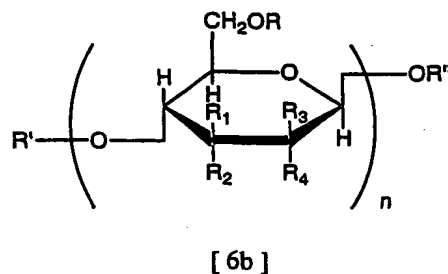
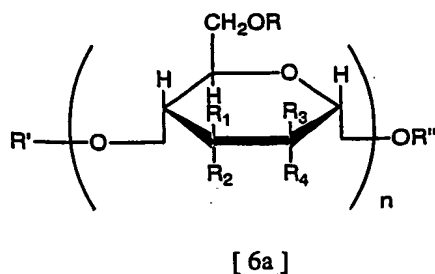


[ただし、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  は置換基であり、いずれか 1 つが次の一般式 [X]



(ここで、 $M$  は水素原子または 1 価の陽イオン、 $m$  はメチレン鎖長を表す 1 ～ 5 の整数である) で、残りはいずれも鎖状炭化水素基であり、 $A_1$ 、 $A_2$  および  $A_3$  は、それぞれ同一または別異に  $OC(O)$ 、 $O$ 、 $NH$ 、 $CONH$ 、または  $NHCO$  のいずれかの基から選択され、 $D$  は糖である] で表されるカルボン酸型脂質。

6. 次の一般式 [6a] または [6b]

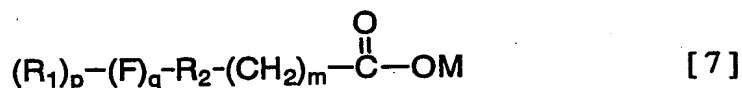


〔ただし、 $R_1$  および  $R_2$  のいずれか一方が水素原子で、もう一方は  $OR'''$  であり、 $R_3$  および  $R_4$  のいずれか一方が水素原子で、もう一方は  $OR''''$  であり、 $R$ 、 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 、 $R''''$  はいずれも置換基であり、いずれか 1 つが次の一般式 [Y]



(ただし、 $M$  は水素原子または 1 価の陽イオン、 $A$  は  $CH_2$  または  $CO$ 、 $m$  はメチレン鎖長を示す 1～5 の整数である) で、残りのうち 2 つ以上がそれぞれ鎖状炭化水素基、残りはいずれも水素原子を示し、 $n$  は重合度を表す 1～3 の整数である) で表されるカルボン酸型脂質。

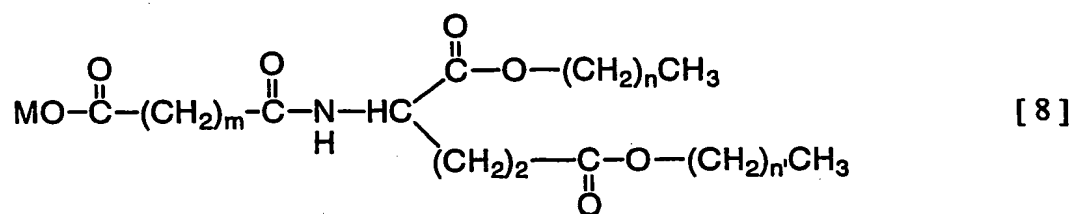
7. 次の一般式 [7]



(ただし、 $R_1$  は鎖状炭化水素基、 $F$  はモノデンドロン構成単位、 $R_2$  は結合基、 $M$  は水素原子または 1 価の陽イオン、 $m$  はメチレン鎖長を示す 1～5 の整数で、 $p$  は 2<sup>q</sup> で表される整数、 $q$  はデンドロン繰返し数を示す 1～4 の整数である) で表されるカルボン酸型脂質。

8. モノデンドロン構成単位がアミノ酸である請求項 7 のカルボン酸型脂質。

9. 次の一般式 [8]



（ただし、Mは水素原子または1価の陽イオン、mはメチレン鎖長を示す1～5の整数、nおよびn'はメチレン鎖長を示す13～21の整数である）で表されるカルボン酸型脂質。

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲に記載された発明はそれぞれ、

- |           |         |                |
|-----------|---------|----------------|
| ①請求の範囲1,9 | 一般式 [1] | で表される化合物に関する発明 |
| ②請求の範囲2   | 一般式 [2] | で表される化合物に関する発明 |
| ③請求の範囲3   | 一般式 [3] | で表される化合物に関する発明 |
| ④請求の範囲4   | 一般式 [4] | で表される化合物に関する発明 |
| ⑤請求の範囲5-6 | 一般式 [5] | で表される化合物に関する発明 |
| ⑥請求の範囲7-8 | 一般式 [7] | で表される化合物に関する発明 |

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09829

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> C07C69/44, C07C69/708, C07C233/47, C07C237/22, C07C321/14, C07H13/04, C07H15/04, A61K47/12, A61K47/26, A61K9/127, B01J13/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C07C69/44, C07C69/708, C07C233/47, C07C237/22, C07C321/14, C07H13/04, C07H15/04, A61K47/12, A61K47/26, A61K9/127, B01J13/02		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5370877 A (Knoll AG), 06 December, 1994 (06.12.1994) & JP 2-3642 A & EP 331092 A2 Claims; working example	1, 9
X	EP 99177 A1 (Imperial Chemical Industries PLC), 25 January, 1984 (25.01.1984) & US 4587262 A example; chemical compound IV	2
X	JP 8-277480 A (NOF Corporation), 22 October, 1996 (22.10.1996) (Family: none) Claims; working example	3
A	JP 64-26777 A (Kao Corporation), 30 January, 1989 (30.01.1989) (Family: none) Claims; example	4
X	US 6873322 A (Chiba-Geigy Corporation), 10 October, 1989 (10.10.1989) & JP 62-185093 A & EP 233837 A2	5
A		6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 08 March, 2002 (08.03.02)		Date of mailing of the international search report 19 March, 2002 (19.03.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09829

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	working example	
A	WO 96/24617 A1 (LONZA AG), 29 January, 1996 (29.01.1996) & AU 9647151 A	7~8
A	US 6096801 A (Ciba Specialty Chemicals), 01 August, 2000 (01.08.2000) (Family: none)	7~8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09829

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet (1)

There is no relationship involving any special technical feature common to these groups. Consequently, these groups are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept.  
Therefore, the number of inventions disclosed in the claims of the international application is 6.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09829

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The subject matters of the claims are classified into the following groups.

- ① Claims 1 and 9 pertain to an invention relating to a compound represented by the general formula [1]
- ② Claim 2 pertains to an invention relating to a compound represented by the general formula [2]
- ③ Claim 3 pertains to an invention relating to a compound represented by the general formula [3]
- ④ Claim 4 pertains to an invention relating to a compound represented by the general formula [4]
- ⑤ Claim 5 and 6 pertain to an invention relating to a compound represented by the general formula [5]
- ⑥ Claim 7 and 8 pertain to an invention relating to a compound represented by the general formula [7]

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☒

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>1</sup> C07C69/44, C07C69/708, C07C233/47, C07C237/22, C07C321/14, C07H13/04, C07H15/04,  
A61K47/12, A61K47/26, A61K9/127, B01J13/02

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>1</sup> C07C69/44, C07C69/708, C07C233/47, C07C237/22, C07C321/14, C07H13/04, C07H15/04,  
A61K47/12, A61K47/26, A61K9/127, B01J13/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 5370877 A (Knoll AG) 1994. 12. 06 & JP 2-3642 A & EP 331092 A2 特許請求の範囲、実施例	1, 9
X	EP 99177 A1 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC) 1984. 01. 25 & US 4587262 A 実施例、化合物IV	2

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 03. 02

国際調査報告の発送日

19.03.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司



4H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 8-277480 A (日本油脂株式会社) 1996.10.22 (ファミリーなし) 特許請求の範囲、実施例	3
A	JP. 64-26777 A (花王株式会社) 1989.01.30 (ファミリーなし) 特許請求の範囲、実施例	4
X A	US 6873322 A (Chiba-Geigy Corporation) 1989.10.10 & JP 62-185093 A & EP 233837 A2 実施例	5 6
A	WO 96/24617 A1 (LONZA AG) 1996.01.29 & AU 9647151 A	7~8
A	US 6096801 A (Ciba Specialty Chemicals) 2000.08.01 (ファミリーなし)	7~8

## 第Ⅱ欄の続き

の群に区分され、それぞれの群の間は共通する特別な技術的特徴を含む関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。  
したがって、請求の範囲に記載されている国際出願の発明の数は6である。